

и 5-НТР), так и замедление катаболизма 5-НТ (уменьшение 5-Н1АА), что может быть компенсаторной реакцией организма для сохранения уровня нейромедиатора [9].

Выводы

Хроническое воздействие низкоинтенсивного электромагнитного поля устройств беспроводной передачи данных на организм в период его раннего постнатального развития способно влиять на обмен нейромедиаторов в префронтальной коре головного мозга. Наиболее восприимчива к воздействию электромагнитного поля – серотонинергическая система, что может сказаться на когнитивном развитии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism / N. D. Volkow [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 8. – P. 808–813.
2. *Seamans, J. K.* The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex / J. K. Seamans, C. R. Yang, // Prog. Neurobiol. – 2004. – Vol. 74, № 1. – P. 1–58.
3. *Arnsten, A. F. T.* Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function / A.F.T. Arnsten // Nature Reviews Neuroscience. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 410–422.
4. *Gamo, N. J.* Molecular modulation of prefrontal cortex: Rational development of treatments for neuropsychiatric disorders / N. J. Gamo, A. F. T. Arnsten // Behav. Neurosci. – 2011. – Vol. 125, № 3. – P. 282–296.
5. *Buchner, K.* Changes of clinically important neurotransmitters under the influence of modulated RF fields—a long-term study under real-life conditions / K. Buchner, H. Eger // Umwelt-Medizin-Gesellschaft. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 44–57.
6. *Дорошенко, Е. М.* Биогенные моноамины, их предшественники и метаболиты в мозге крыс при экспериментальной недостаточности кровообращения / Е. М. Дорошенко, В. В. Лелевич // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, №. 3. – С. 240–248.
7. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study / J. N. Giedd [et al.] // Nature neuroscience. – 1999. – Vol. 2. – №. 10. – P. 861 – 863.
8. *Ranjbar-Slamloo Y.* Dopamine and noradrenaline in the brain; overlapping or dissociate functions? / Y. Ranjbar-Slamloo, Z. Fazlali //Frontiers in molecular neuroscience. – 2020. – Vol. 12. – P. 334.
9. Serotonin modulates excitatory synapse maturation in the developing prefrontal cortex / R. Ogelman [et al.] // Nature Communications. – 2024. – Vol. 15, № 1. – P. 1–15.

УДК 611.81+ 577.175.82

В. М. Щемелев, С. П. Новицкая

Научный руководитель: к.б.н. Н. В. Чуешова

Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси»

г. Гомель, Республика Беларусь

БИОГЕННЫЕ МОНОАМИНЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ МЫШЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ (ФРАКЦИОНИРОВАННОМ) ВОЗДЕЙСТВИИ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Введение

Гипоталамус, являясь ключевым регуляторным центром нейроэндокринной системы, контролирует широкий спектр физиологических процессов – от вегетативных функций до поведенческих реакций [1]. Особую роль в его работе играют биогенные моноамины (дофамин, серотонин, норадреналин), которые выступают не только нейромедиаторами, но и модуляторами синаптической пластичности, влияя на адаптацию организма к стрессовым факторам [2]. Однако их динамика при хроническом воздействии низкодозового ионизирующего излучения (ИИ) остается малоизученной, несмотря на растущую актуальность проблемы в контексте медицинских, профессиональных и экологических рисков [3].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что воздействие ионизирующего излучения способно индуцировать окислительный стресс в центральной нервной системе

(ЦНС), нарушая баланс моноаминов за счет подавления активности ферментов их синтеза, таких как тирозингидроксилаза и триптофангидроксилаза [4]. В то время как дозы 1 Гр и выше характеризуются прямой корреляцией между дозой излучения и ущербом, вызванным воздействием (чем выше доза, тем больше ущерб), для воздействия низких доз такая корреляция не описана. Более того, исследования, основанные на профилировании транскриптома, сообщают о разных генах, которые должны быть вовлечены в ответ на низкие (10 сГр) и высокие (2 Гр) дозы радиационного воздействия. Особый интерес представляют эффекты низких доз радиации на мозг. Многочисленные исследования показали ряд неблагоприятных эффектов ИИ на мозг, таких как серьезные функциональные и морфологические изменения в мозговой ткани, нарушение васкуляризации, снижение пролиферации и нейрогенеза, изнурительное снижение когнитивных способностей, а также дефицит обучения и памяти [5].

Тем не менее, большинство работ сосредоточено на острых или сублетальных дозах, тогда как влияние пролонгированного низкоинтенсивного ИИ на моноаминергические системы требует более детального изучения.

Цель

Оценка динамики содержания дофамина, серотонина и норадреналина в гипоталамусе мышей линии C57BL/6 при хроническом (фракционированное) воздействии низкоинтенсивного ИИ.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 20 мышах линии C57Bl/6. Все животные были разделены на две группы (n=10): 1. – Контроль; 2 – Облучение – животные, подвергнутые хроническому (фракционированное) низкодозовому облучению (фракции по 30 сГр/день, мощность дозы 0,3 сГр/мин, на протяжении 18 дней, суммарная доза – 5,4Гр) с помощью рентгеновской установки биологического назначения X-Rad 320 Precision X-ray Inc. (напряжение на трубке 320 кВ, сила тока 12,5 мА, фильтр No 2 (1,5 мм Al, 0,25 мм Cu, 0,75 мм Sn) расстояние до объекта 50 см).

Все животные содержались в оптимальных условиях (с обеспечением температурного, светового режима, полноценного питания, защиты от инфекций, шума и других помех окружающей среды) вивария Института радиобиологии НАН Беларуси согласно санитарным правилам норм 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

По окончании воздействия животных подвергали декапитации на фоне глубокого эфирного наркоза, выделяли стриатум с немедленной глубокой заморозкой в жидком азоте. Затем выделенный биологический материал гомогенизировали в 10-кратном объеме 0,2 М раствора хлорной кислоты, содержащей, 40 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 40 мг/л ЭДТА, 1 мкМ ванилиновой кислоты – внутренний стандарт. Полученную суспензию центрифугировали в течение 15 мин. при +4°C и 12000 g. Полученный супернатант хранили при –80°C для последующей процедуры.

Разделение биогенных аминов и родственных соединений проводили согласно Дорошенко Е. М. и др. (2020) с помощью ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на оборудовании системы Agilent серии 1100 (USA) с детектированием по флуоресценции [6]. Подвижной фазой являлся буферный раствор, содержащий 12 г/л NaH_2PO_4 , 0,100 г/л гидрата октансульфоната натрия, 0,05 г/л ЭДТА, 61,6 мл/л ацетонитрила, 1,98 мл/л CH_3COOH , профильтрованный через нейлоновый фильтр с размером пор 0,22 мкм. Условия разделения: колонка Voltimate 2,1×150 mm; 2,7- Micron (Agilent Technologies) термостатировалась при 28° С. Скорость потока 0,2 мл/мин. Детектирование: длина волны возбуждения 280 нм, излучения – 340 нм.

Смесь стандартов, используемую для калибровки, обрабатывали как описано выше и включала: тирозин (Tyr), 3,4-диоксифенилаланин (DOPA), дофамин (DA), норадреналин (NE), 3,4-диоксифенилуксусную кислоту (DOPAC), триптофан (Trp), 5-окситриптофан (5-HTP), серотонин (5-HT) и 5-оксииндолуксусную кислоту (5-HIAA) в концентрациях 1 мкмоль/л. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта, с помощью программы ChemStation версии B.04.03.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Graph Pad Prism 8.3. Значимость наблюдаемых отличий двух независимых групп по количественному признаку оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test). Данные представлены как медиана (Me – 50-й перцентиль), интерквартильный интервал 25–75% (LQ; UQ) и размах min-max. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Дофаминергическая система является важной частью системы вознаграждения мозга и может влиять на пищевое поведение. Дофаминовые рецепторы также экспрессируются в гипоталамусе, который, как известно, контролирует энергетический обмен в периферических тканях [7].

В нашем исследовании показано, что хроническое (фракционированное) воздействие низкоинтенсивного ионизирующего излучения способно влиять на обмен нейромедиаторов дофаминового пути. Так содержание дофамина (DA) и норадреналина (NE) повышено в сравнении с контролем на 68,3 % и 36,9 % соответственно. Выявленное повышение уровней моноаминов может отражать активацию симпатoadреналовой системы в ответ на стресс или метаболический дисбаланс которые вызывают активацию норадренергических нейронов голубого пятна, ядер A1 и A2 продолговатого мозга в вентrolатеральной части продолговатого мозга и ядра одиночного пути.

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса является одной из целевых областей с нейронной иннервацией из голубого пятна, и которая обуславливает реакцию на стресс. После облегчения высвобождения NE в качестве реакции на стресс, норадренергический рецептор стимулируется в паравентрикулярном ядре, что усугубляет стресс посредством активации гипоталамо-надпочечнико-адреналовой оси [8].

Помимо дофаминергической системы немаловажную роль в обеспечении функционирования гипоталамуса в качестве регуляторного центра играет серотонинергическая система. Серотонин содержится в центральной нервной системе всех животных и связан с регуляцией температуры, циркадными ритмами, агрессией и энергетическим балансом [9].

Анализируя полученные данные о содержании серотонина (5-HT) и родственных соединений зафиксировано падение содержания 5-HT, а также активности его катаболизма. Содержание аминокислоты-предшественника 5-HT – триптофана снижено в сравнении с контролем на 17,9% при падении содержания 5-HT и 5-гидроксииндолуксусной кислоты 5-HIAA на 65,5% и 63,8% соответственно.

Серотонинергическая система мозга играет ключевую роль в контроле потребления пищи и энергетического гомеостаза всего тела. Множественные сложные нейронные сети и подтипы серотониновых рецепторов участвуют в этой регуляторной системе, совместно вызывая соответствующую реакцию на питание в зависимости от фактического метаболического состояния. Ожирение у человека связано с уменьшением серотонинергической сигнализации. Ранние изменения серотонинергической сигнализации

происходят во время чрезмерного потребления, и они могут способствовать возникновению и/или сохранению избыточного веса и ожирения [10].

Выводы

Хроническое (фракционированное) воздействие рентгеновским излучением (фракции по 30 сГр/день, мощность дозы 0,3 сГр/мин, на протяжении 18 дней, суммарная доза – 5,4Гр) способно влиять на содержание нейромедиаторов в гипоталамусе головного мозга мышей, что может сказаться на регуляции температуры, пищевого поведения, циркадных ритмах и энергетическом балансе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Swaab, D. F.* Hypothalamic involvement in psychiatric disorders / D. F. Swaab, M. J. Aminoff, F. Boller // Handbook of Clinical Neurology. – 2003. – Vol. 80. – P. 248–272.
2. *Muller C. P.* Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin / C. P. Muller, K. A. Cunningham // London: Academic Press, 2020. – Vol. 31. – P. 1001.
3. Progress in low dose health risk research: Novel effects and new concepts in low dose radiobiology / D. Auerbeck [et al.] // Mutation Research/Reviews in Mutation Research. – 2018. – Vol. 776. – P. 46–69.
4. Modulation of the nitric oxide / BH4 pathway protects against irradiation-induced neuronal damage / N. M. Thabet [et al.] // Neurochemical Research. – 2021. – T. 46. – P. 1641–1658.
5. *Koturbash, I.* [et al.] Fractionated low-dose exposure to ionizing radiation leads to DNA damage, epigenetic dysregulation, and behavioral impairment // Environmental Epigenetics. – 2016. – Vol. 2. – №. 4. – P. 1–13.
6. Hypothalamic dopamine signalling regulates brown fat thermogenesis / Folgueira C. [et al.] // Nature metabolism. – 2019. – Vol. 1. – №. 8. – P. 811–829.
7. *Seki, K.* Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder / K. Seki, S. Yoshida, M. K. Jaiswal // Neural regeneration research. – 2018. – Vol. 13. – №. 7. – P. 1159–1169.
8. *Fidalgo, S.* Serotonin: from top to bottom / S. Fidalgo, D. K. Ivanov, S. H. Wood // Biogerontology. – 2013. – Vol. 14. – P. 21–45.
9. *Galen, K. A.* Serotonin, food intake, and obesity / K. A. van Galen, K. W. Ter Horst, M. J. Serlie // Obesity Reviews. – 2021. – Vol. 22. – №. 7. – P. 1–13.